ITEM 278 : ICTÈRE DE L'ADULTE

A noter : la partie pédiatrie sera traitée dans le CODEX de pédiatrie

Ictère = coloration jaunâtre généralisée des téguments, due à une augmentation de la bilirubinémie > 40-50 µmol/L
- **Bilirubinémie totale : N < 20 µmol/L → sub-ictère = 20 à 50 µmol/L** ou **ictère > 50 µmol/L**
- **Bilirubine** : **non conjuguée** (< 15 µmol/L) ou **conjuguée** à l'acide glucuronique (< 5 µmol/L)

→ Ictère dit « à **bilirubine non-conjuguée** » si bilirubine libre **> 70% de la bilirubine totale**

Physiopathalogie	Cycle de la bilirubine		- **Macrophage** : dégradation de l'Hb des hématies sénescentes → production de **bilirubine** - **Bilirubine non conjuguée** : hydrophobe, transport via l'albumine jusqu'au foie (sans passer la barrière glomérulaire : aucun passage dans l'urine) - **Conjugaison** à **l'acide glucuronique** dans les hépatocytes par la **UDP-glucuronosyl-transférase 1** - **Excrétion de la bilirubine conjuguée** au pôle biliaire des hépatocytes par transport actif, saturable, sélectif et compétitif (± reflux possible dans le plasma : bilirubine conjuguée hydrosoluble → urines) → Le flux biliaire est généré osmotiquement par les acides biliaires : une diminution des acides biliaires entraîne une diminution de l'excrétion de bilirubine
	Anomalies		- **Cholestase ictérique** : ↘ de sécrétion des acides biliaires et de la bili conj → reflux plasmatique - **Cholestase anictérique** : ↘ de sécrétion des acides biliaires avec bilirubine conjuguée normale - ↗ **Bilirubine non conjuguée** : ↗ destruction de l'Hb ou ↘ captation/conjugaison par l'hépatocyte - ↗ **Bilirubine conjuguée** : ↘ excrétion de la bilirubine conjuguée dans la bile par l'hépatocyte
ICTÈRE A BILIRUBINE LIBRE	**Hyperhémolyse** : ictère hémolytique (↗ LDH, ↘↘ haptoglobine), ± anémie (↗ réticulocyte), urines « coca cola » vs **Dysérythropoïèse** : destruction intra-médullaire des hématies nouvellement formés (réticulocytes non augmentés) vs **Baisse de la conjugaison** : **ictère du nouveau-né** (transitoire), **syndrome de Gilbert** ou **syndrome de Crigler-Najjar**		
	Syndrome de Gilbert		= Polymorphisme non pathologique du gène de la glucuronyl-transférase : transmission **autosomique récessive**, **bénin**, fréquent (5 à 8% de la population) - **Hyperbilirubinémie libre** modérée (toujours **< 80 µmol/L**) et fluctuante : **↗ avec jeûne, fatigue ou infection**, ↘ par inducteur enzymatique (phénobarbital ou méprobamate) - **Ictère inconstant** et variable, tests hépatiques normaux (pas de cytolyse / cholestase / hémolyse) → **Diagnostic d'élimination** : signes compatibles sans anomalie hépatique, élimination des autres causes
	Syndrome de Crigler-Najar		= Absence d'activité de la glucuronyl-transférase : **autosomique récessif**, rare 1/ 1 000 000, grave - **Ictère néonatal marqué, permanent,** avec **bilirubinémie libre > 100 µmol/L** - Potentiellement **grave** : risque **d'encéphalopathie bilirubinique +++**
ICTÈRE A BILIRUBINE CONJUGUÉE	**Cholestase**	SF	- **Prurit** - **Amaigrissement** non spécifique en cas de cholestase chronique (**malabsorption**) - **Douleur** (à type de colique hépatique) si mise en tension brutale des voies biliaires ++
		Bio	= Diminution de la sécrétion biliaire : ↗ **PAL** et **GGT**
		Echo	- **Dilatation des voies biliaires** : dilatation harmonieuse du territoire en amont de l'obstacle - **Absence de dilatation des VB** : atteinte des canaux biliaires de petit ou moyen calibre ou si obstruction récente, paroi scléreuse ou cirrhose - **Dilatation de la vésicule biliaire** : évocatrice d'un **obstacle cholédocien** (aval de la convergence des canaux cystique et hépatique commun) sur vésicule saine → **obstacle néoplasique** ++
		Cholestase extra-hépatique	→ Une atteinte limitée de la voie biliaire principale peut entraîner un ictère, mais une atteinte des canaux de plus petit calibre doit être diffuse pour provoquer un ictère
			Voie biliaire principale : - **Lithiase de la voie principale** : douleur biliaire ± fièvre si angiocholite - **Cancer de la tête du pancréas** : ictère ± douleur épigastrique, AEG profonde - **Cancer de la voie biliaire principale** : ictère nu, sans fièvre ni douleur - Autres : **sténose post-opératoire, compression** (ADP, pancréatite chronique), rare sténose inflammatoire de la VBP par une **cholangite sclérosante primitive**
			Canaux biliaires de petit ou moyen calibre : - **Cirrhose biliaire primitive** = affection auto-immune rare : cholangite destructrice non suppurée des canaux biliaires microscopiques, Ac anti-M2 → ictère tardif - **Cholangite immuno-allergique médicamenteuse** (**pénicilline**, **sulfamide**, **macrolide**, **allopurinol**…) : fièvre, douleur de l'HCD, hyperéosinophilie - **Cholangite sclérosante primitive** = irrégularités (sténoses et dilatations) des canaux biliaires intra- et extra-hépatiques : associée dans > 50% des cas à une **MICI**, facteur favorisant de **cholangiocarcinome** - Cause génétique : **mucoviscidose, mutation du gène MDR3**
			Métastase hépatique : - Ictère tardif par : . **Compression/envahissement de la VBP** (majorité) . **Infiltration hépatique** : cholestase généralement anictérique

<table>
<tr><td rowspan="3">ICTÈRE A BC</td><td>Cholestase</td><td>Cholestase intra-H</td><td>Acquise : inhibition du transport par des cytokines inflammatoires
- Insuffisance hépatocellulaire grave (hépatite aiguë) : ictère intense sans ↗ PAL et GGT
- Infection bactérienne sévère : pyélonéphrite, pneumonie, typhoïde, leptospirose…
- Iatrogénie médicamenteuse
Génétique (très rare) :
. Cholestase intra-hépatique familiale progressive 1, 2, 3 : infantile ➙ conduit à la cirrhose
. Cholestase récurrente bénigne : récidivant, régressive</td></tr>
<tr><td colspan="2">Atteinte du transport canaliculaire</td><td>= 2 affections génétiques rarissimes et bénignes :
. Syndrome de Rotor
. Maladie de Dubin-Johnson</td></tr>
<tr><td>MIXTE</td><td colspan="3">- ↗ Bilirubinémie conjuguée et non-conjuguée avec PAL < 2N :
- Le +souvent liée à une insuffisance hépatocellulaire grave (cirrhose / hépatite aigue)
/ Patient en état grave en soins intensifs (IH + infection, hémolyse, syndrome inflammatoire…)</td></tr>
<tr><td rowspan="5">Situations d'urgence</td><td>Angiocholite</td><td colspan="2">= Infection bactérienne de la bile et des voies biliaires, triade douleur/fièvre/ictère
- Cholestase, syndrome inflammatoire systémique, mise en évidence d'une obstruction biliaire
- Bactériémie à germe d'origine intestinale ➙ fort argument dans ce contexte</td></tr>
<tr><td rowspan="4">Insuffisance hépato-cellulaire</td><td colspan="2">Hyperbilirubinémie mixte/conjuguée, proportionnelle à la sévérité de l'insuffisance hépato-cellulaire</td></tr>
<tr><td>Cirrhose</td><td>➙ Une poussée d'ictère doit faire rechercher :
- Poussée de la maladie causale : exacerbation d'hépatite (virale, alcoolique…) ou hépatite aigüe virale surajoutée
- Complication ou phénomène intercurrent : cancer, infection bactérienne, IRA, prise de médicament hépatotoxique, hémorragie, hyperhémolyse</td></tr>
<tr><td>Insuffisance hépatique (IH) aiguë</td><td>= Toxique (paracétamol, amanite phalloïde), médicamenteuse immuno-allergique, virale, ou association d'une des causes avec la prise de paracétamol
- Transaminases > 20 N
- IH sévère si TP < 50% ➙ doser FV et facteurs Vit K dépendant si cholestase (II, VII, IX, X)
➙ risque d'évolution vers l'hépatite fulminante
- IH grave (mortalité spontanée 80%) si ictère + encéphalopathie + TP/FV < 50%</td></tr>
<tr><td>Complications</td><td>- Hémodynamiques : vasodilatation, hypotension, tachycardie, troubles du rythme
- Neurologiques : encéphalopathie sévère (coma), risque d'œdème cérébrale si IH aiguë grave
- Respiratoires : hypoxie, hypocapnie, détresse respiratoire aigue
- Rénales : IRA fonctionnelle/organique (si IH aigue), syndrome hépatorénal (cirrhose)
- Métaboliques : hypoglycémie, hyponatrémie, acidose métabolique, ↗ lactates
- Infectieuses (bactériennes / fongiques) : ++pneumopathie / septicémie</td></tr>
<tr><td rowspan="4">Démarche diagnostique</td><td>Clinique</td><td colspan="2">- Ictère à bilirubine libre : urines claires (ou « coca-cola » si hémolyse), selles normales
- Ictère à bilirubine conjuguée : Urines sombres, selles décolorées
. Cholestase : prurit (++si cholangite biliaire primitive) grosse vésicule, douleurs biliaires typiques (++si lithiase)
. Cholestase prolongée : carences vitaminiques, stéatorrhée, ostéopénie, fibrose / cirrhose biliaire secondaire
NB : Ictère dit « nu » si sans fièvre ni douleur associée</td></tr>
<tr><td>Biologie</td><td colspan="2">➙ Bilan de 1°intention : bilirubinémie totale & conjuguée, ASAT/ALAT, gGT/PAL, NFS
- Ictère à bilirubine non-conjuguée (NC) :
. Syndrome de Gilbert : Bilirubine NC < 80 + bilirubine conjuguée – PAL – GGT – transaminases = Normales
. Anémie/contexte hémolytique : bilan d'hémolyse (↗ LDH, ↗ réticulocytes, ↘ haptoglobine)
- Ictère à bilirubine mixte : dosage TP, FV, albuminémie, bilan étiologique de cirrhose/hépatique aigue
- Ictère à bilirubine conjuguée : poursuite des explorations par imagerie++
. Ictère cholestatique : ↗ PAL, ↗ GGT ± ↗ modérée des transaminases
. Si cholestase prolongée : carences en vitamines ADEK, TP- avec FV normal
. Cholangite biliaire primitive = ictère cholestatique + Ac-anti M2 (anti-mitochondries) positifs > 1/40</td></tr>
<tr><td>Paraclinique</td><td>Echographie abdominale
(en 1ère intention)</td><td>➙ Recherche de dilatation des voies biliaires si ictère à bilirubine conjuguée
Lithiase biliaire : formation hyperéchogène avec cône d'ombre postérieur
- Siège de l'obstacle :
. VBP : dilatation diffuse et harmonieuse des voies biliaires intra-hépatiques
. Canal hépatique commun : cholédoque non dilaté, vésicule normale
. Canal cholédoque : vésicule et canal hépatique commun dilatés
. Cancer du pancréas ou pancréatite chronique : obstacle cholédocien + tête du pancréas augmentée de volume</td></tr>
<tr><td colspan="3">Poursuite des explorations si ictère à bilirubine conjuguée :
- Voies biliaires dilatées : TDM injectée, bili-IRM/IRM hépatique, échoendoscopie, CPRE
- Voies biliaires non-dilatées :
. Recherche de cholangite biliaire primitive (Ac anti-M2 + cholangio-IRM)
. Si cholangio-IRM normale et Ac anti-M2 négatifs : discuter la PBH</td></tr>
</table>

Démarche diagnostique	Paraclinique	**TDM**	- **Lithiase biliaire** ou **obstruction de la voie biliaire principale**, **analyse fine du pancréas,** meilleure caractérisation de **lésions tissulaires susceptibles de comprimer** les voies biliaires
		Bili-IRM	= Coûteux, peu disponible : visualisation de bonne qualité des voies biliaires et pancréatiques - remplace la CPRE à visée diagnostique - Visualisation de **cholangite sclérosante primitive** et de **cancer primitif des voies biliaires**
		Echo-endoscopie	= Coûteux, invasif, nécessite une AG : - Le plus performant pour le diagnostic de lithiase de la voie biliaire principale et de la vésicule - Permet des **biopsies dirigées du pancréas ou d'ADP**
		CPRE	= Coûteux, très invasif, risque de **perforation, hémorragie, et pancréatite** : uniquement à but thérapeutique - **Biopsie des obstacles des canaux biliaires** - Thérapeutique : **extraction de calcul, lithotrithie, sphinctérotomie, prothèse de sténose**
		Radiologie interventionnelle	**Cholangiographie percutanée transhépatique :** - Coûteux, très invasif, sous AG, EI (hémopéritoine, biliopéritoine, angiocholite) - En cas d'échec de CPRE : **drainage, biopsie, extraction de calcul, lithotrithie**